

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 mai 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/044020 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
**C07D 471/08, A61K 31/55, A61P
25/00 // (C07D 471/08, 243:00, 221:00)**

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03986

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
21 novembre 2002 (21.11.2002)

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt : français

Publiée :

(26) Langue de publication : français

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(30) Données relatives à la priorité :
01/15154 23 novembre 2001 (23.11.2001) FR

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

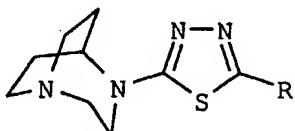
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GALLI,
Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson (FR). LECLERC, Odile [FR/FR]; 11, rue Winston Churchill, F-91300 Massy (FR). LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont (FR).

(54) Title: 4-(1,3,4-THIADIAZOL-2-YL)-1,4-DIAZABICYCLO-[3.2.2]NONANE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 4-(1,3,4-THIADIAZOL-2-YL)-1,4-DIAZABICYCLO-[3.2.2]NONANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

WO 03/044020 A1



(I)

group optionally substituted by a halogen atom, or a pyrazinyl group. The invention also concerns compounds, nicotinic receptor ligands, useful for treating or preventing disorders related to nicotinic receptor dysfunction, in particular in the central nervous system.

(57) Abstract: The invention concerns a compound of general formula (I), wherein R represents a phenyl group substituted by one or several halogen atoms, by one or several C₁-C₆, C₁-C₆ alkoxy, nitro, amino, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, or methylenedioxy groups, or a pyridinyl group, or a thiényl

(57) Abrégé : Composé répondant à formule générale (I) dans laquelle R représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou méthylenedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou un groupe pyrazinyle. La présente invention a pour objet des composés, ligands des récepteurs nicotiniques, utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

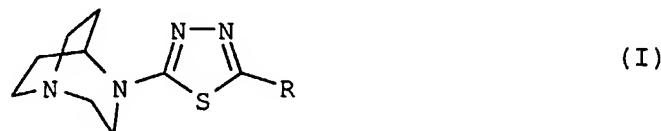
Dérivés de 4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 La présente invention a pour objet des composés, ligands des récepteurs nicotiniques, utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

10

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)

15



dans laquelle R représente un groupe (C_3-C_6)cycloalkyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, nitro, amino, dialkyl(C_1-C_3)amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, méthylènedioxy, ou un groupe pipéridin-1-yle, ou morpholin-4-yle, ou pyrrolidin-1-yle, ou azétidin-1-yle, ou azépin-1-yle, ou pyridinyle, ou thiényle, ou pyrazinyle, ou furyle, ou benzofuryle, ou benzothiényle, ou indolyle, ou pyrimidinyle, ou isoxazolyle, ou phénoxazinyle, ou phénoxathiinyle, ou dibenzofuryle ou dibenzothiényle ou pyrrolyle, ou naphtyle, chacun de ces groupes pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C_1-C_3)dialkylamino, ou (C_3-C_8)cycloalkylamino.

35

Un sous ensemble de composés préférés est celui des composés de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes (C_1-C_6)alkyle,

(C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy ou méthylènedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou un groupe pyrazinyle.

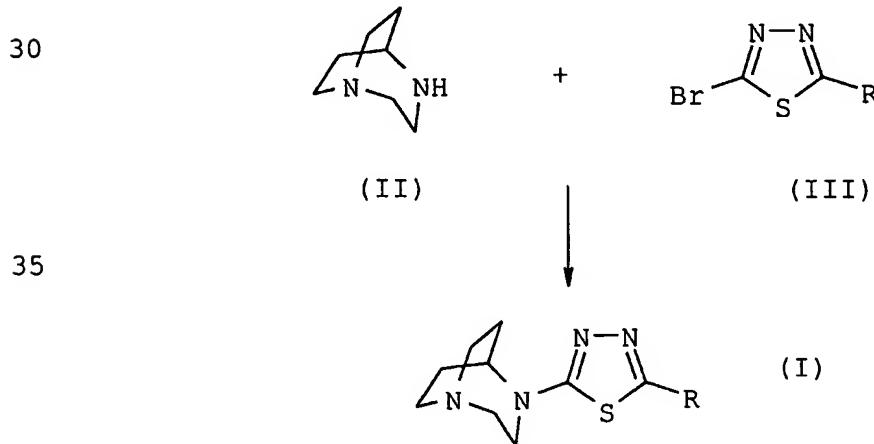
5

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

Conformément à l'invention on peut préparer les composés de
10 formule générale (I) selon le schéma suivant, en faisant réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule (II)
avec un composé de formule générale (III) dans laquelle R est tel que défini ci-dessus.

15 On peut ainsi effectuer une réaction de substitution nucléophile en présence d'une base forte telle que le carbonate de césum ou la triéthylamine. On peut aussi effectuer une réaction de couplage de type Buchwald (*J. Org. Chem.* 1997, **62**, 6066-6068) en présence d'un catalyseur
20 au palladium tel que l'acétate de palladium, le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0), etc, d'un ligand de complexation tel que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, et d'une base, par exemple organique telle que
25 le t-butoxyde de sodium, ou minérale telle que le carbonate de césum, ou toute autre réaction de couplage similaire.

Schéma



La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrite dans *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2311-2320.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles
5 dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes
décrites dans la littérature, par exemple dans *J. Het.
Chem.* 1983, 73.

L'exemple qui va suivre illustre la préparation des
10 composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et
les spectres I.R. et R.M.N., ainsi que, dans certains cas,
les spectres de diffraction aux rayons X, confirment les
structures des composés obtenus.

Le numéro indiqué entre parenthèses dans le titre de
15 l'exemple correspond à ceux de la 1ère colonne du tableau
donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du
mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de
ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne
20 doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple (Composé N°1).

Bromhydrate de 4-[(5-phényl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1,4-
diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

25 Dans un ballon de 25 ml on introduit successivement 0,5 g
(4 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 1 g (4 mmoles)
de 2-bromo-5-phényl-1,3,4-thiadiazole et 0,6 ml (4,4
mmoles) de triéthylamine en solution dans 15 ml de
30 tétrahydrofurane sec, et on chauffe le mélange au reflux
pendant 20 h.

On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie
le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice
en éluant avec un mélange 93/7/0,7 de chloroforme, méthanol
35 et ammoniaque.

On obtient 0,25 g de produit dont on fait le dibromhydrate
par addition d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans
l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par
filtration.

On obtient 0,21 g de dibromhydrate.

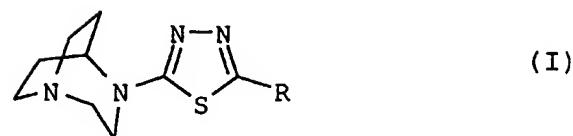
Point de fusion : 297-300°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et
5 les propriétés physiques de quelques composés de
l'invention.

Dans la colonne "Sel", "--" désigne un composé à l'état de base et "HBr" désigne un bromhydrate. Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.

10 Dans la colonne "F (°C)", "(d)" désigne un point de fusion avec décomposition.

Tableau



| N° | R | Sel | F (°C) |
|----|--|---------|---------|
| 1 | C ₆ H ₅ | HBr 2:1 | 297-300 |
| 2 | 3-CH ₃ -C ₆ H ₄ | HBr 2:1 | 312-313 |
| 3 | 2-F-C ₆ H ₄ | HBr 2:1 | 265-267 |
| 4 | 3-CF ₃ -C ₆ H ₄ | HBr 3:1 | 254 |
| 5 | 5-Br-thien-2-yl | HBr 2:1 | 238-240 |
| 6 | pyrazin-2-yl | HBr 3:1 | 285-288 |
| 7 | 4-CH ₃ -C ₆ H ₄ | HBr 2:1 | 274-275 |
| 8 | pyridin-4-yl | HBr 3:1 | 348-350 |
| 9 | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | - | 174-175 |
| 10 | 3-NH ₂ -C ₆ H ₄ | - | 181-182 |
| 11 | 3-OCF ₃ -C ₆ H ₄ | HBr 2:1 | 248-250 |
| 12 | 3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | - | 129-131 |
| 13 | 3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃ | - | 162-164 |
| 14 | 3-Cl-C ₆ H ₄ | HBr 2:1 | 295-300 |
| 15 | 2-NO ₂ , 4-CF ₃ -C ₆ H ₃ | HBr 2:1 | 211-215 |
| 16 | thien-3-yl | - | 140-143 |
| 17 | 2,6-F ₂ -C ₆ H ₃ | HBr 2:1 | 276-279 |
| 18 | 4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ | - | 159-161 |
| 19 | indol-5-yl | - | 240-261 |
| 20 | thien-2-yl | HBr 1:1 | 266-268 |
| 21 | 2,4-(OCH ₃) ₂ -pyrimidin-5-yl | HBr 1:1 | 250 (d) |
| 22 | benzofur-2-yl | HBr 2:1 | 289-290 |
| 23 | phenoxythiin-1-yl | HBr 2:1 | 255-256 |
| 24 | 5-CH ₃ -thien-2-yl | HBr 2:1 | 256-257 |
| 25 | 4-CH ₃ -thien-2-yl | HBr 2:1 | 301-302 |

| N° | R | Sel | F (°C) |
|----|--|---------|---------|
| 26 | pyridin-3-yl | HBr 2:1 | 311-312 |
| 27 | fur-3-yl | HBr 2:1 | 285-286 |
| 28 | 3,5-(CH ₃) ₂ -1,2-oxazol-4-yl | HBr 2:1 | 294-295 |
| 29 | 4-OCH ₃ -pyridin-3-yl | HBr 2:1 | 281-282 |
| 30 | benzothien-2-yl | - | 155-156 |
| 31 | dibenzothien-2-yl | - | 241-242 |
| 32 | dibenzofur-2-yl | HBr 2:1 | 281-282 |
| 33 | pyrrol-2-yl | HBr 2:1 | 255 (d) |
| 34 | 4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | HBr 2:1 | 274-275 |
| 35 | 4-F-C ₆ H ₄ | HBr 2:1 | 270-271 |

Les composés de l'invention ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, 22, 564 et par 5 Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, 30, 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucre à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 10 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et 15 on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

20

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 µl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du 25 composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 µl de [³H] α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 µl de tampon HEPES 20 mM. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 30 3 heures avec de la polyéthylénimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 µM finale ; la liaison non 35 spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H] α -bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de

la liaison spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 0,5 μM .

5 Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les sous unités α , du récepteur nicotinique.

10 Les résultats des essais suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

15 Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences

20 vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le

25 syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des pathologies neurodégénératives aiguës telles que les accidents

30 vasculaires cérébraux et les épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des pathologies neurodégénératives chroniques telles que la maladie d'Alzheimer. Ils peuvent encore être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique,

35 comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

10

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, 15 intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou 20 injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres. Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe 25 actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la 30 cellulose microcristalline, l'amidon; et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhenate de glycerol, 35 le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la

fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre 5 une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec 10 des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou 15 retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence 20 acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents 25 dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des 30 suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des 35 suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylène-glycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération 5 prolongée).

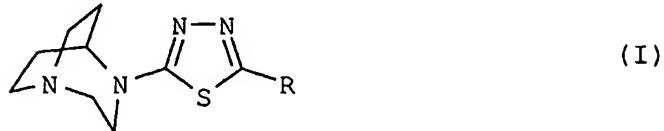
Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou 10 hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées 15 selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans 20 le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé répondant à formule générale (I)

5



dans laquelle R représente un groupe (C_3-C_6)cycloalkyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un ou 10 plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, nitro, amino, dialkyl(C_1-C_3)amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, méthylènedioxy, ou un groupe pipéridin-1-yle, ou morpholin-4-yle, ou pyrrolidin-1-yle, 15 ou azétidin-1-yle, ou azépin-1-yle, ou pyridinyle, ou thiényle, ou pyrazinyle, ou furyle, ou benzofuryle, ou benzothiényle, ou indolyte, ou pyrimidinyle, ou isoxazolyle, ou phénoxazinyle, ou phénoxathiinyle, ou dibenzofuryle ou dibenzothiényle ou pyrrolyle, ou naphtyle, 20 chacun de ces groupes pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C_1-C_3)dialkylamino, ou (C_3-C_8)cycloalkylamino, 25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluoro-méthyle, cyano, hydroxy ou méthylènedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou un groupe pyrazinyle.

35

3. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 et 2.

4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle

contient un composé selon l'une des revendication 1 et 2,
associé à un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ... National Application No

PCT/FR 02/03986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D471/08 A61K31/55 A61P25/00 // (C07D471/08, 243:00,
 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) abstract; claim 1 ---- | 1, 3 |
| A | EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 March 1989 (1989-03-15) claims 1, 9 ---- | 1, 3 |
| A | WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 June 2000 (2000-06-15) page 16, line 4 - line 8; claim 1 ---- | 1, 3 |
| P, A | WO 01 92260 A (SANOFI SYNTHELABO) 6 December 2001 (2001-12-06) page 12, line 12 - line 36; claim 1 ---- | 1, 3 |

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

| | |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
| 17 March 2003 | 31/03/2003 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Alfaro Faus, I |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/03986

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|---|------------------|---|--|------------------|
| US 5478939 | A | 26-12-1995 | NONE | | |
| EP 0307140 | A | 15-03-1989 | AT 102203 T AU 2206688 A CA 1338473 A1 DE 3888056 D1 DE 3888056 T2 DK 503388 A EP 0307140 A1 ES 2061665 T3 JP 1156979 A NZ 226000 A PT 88423 A ,B ZA 8806579 A | 15-03-1994 16-03-1989 23-07-1996 07-04-1994 28-07-1994 27-04-1989 15-03-1989 16-12-1994 20-06-1989 25-06-1991 31-07-1989 26-07-1989 | |
| WO 0034279 | A | 15-06-2000 | FR 2786770 A1 AU 1393000 A EP 1135389 A1 WO 0034279 A1 JP 2002531565 T US 6407095 B1 | 09-06-2000 26-06-2000 26-09-2001 15-06-2000 24-09-2002 18-06-2002 | |
| WO 0192260 | A | 06-12-2001 | FR 2809732 A1 AU 6404301 A EP 1289987 A1 WO 0192260 A1 | 07-12-2001 11-12-2001 12-03-2003 06-12-2001 | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No
PCT/FR 02/03986

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D471/08 A61K31/55 A61P25/00 // (C07D471/08, 243:00,
221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| A | US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) abrégé; revendication 1 --- | 1,3 |
| A | EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 mars 1989 (1989-03-15) revendications 1,9 --- | 1,3 |
| A | WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 juin 2000 (2000-06-15) page 16, ligne 4 - ligne 8; revendication 1 --- | 1,3 |
| P,A | WO 01 92260 A (SANOFI SYNTHELABO) 6 décembre 2001 (2001-12-06) page 12, ligne 12 - ligne 36; revendication 1 ----- | 1,3 |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 mars 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31/03/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfar Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale N°

PCT/FR 02/03986

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|--|------------------------|
| US 5478939 | A | 26-12-1995 | AUCUN | | |
| EP 0307140 | A | 15-03-1989 | AT 102203 T | | 15-03-1994 |
| | | | AU 2206688 A | | 16-03-1989 |
| | | | CA 1338473 A1 | | 23-07-1996 |
| | | | DE 3888056 D1 | | 07-04-1994 |
| | | | DE 3888056 T2 | | 28-07-1994 |
| | | | DK 503388 A | | 27-04-1989 |
| | | | EP 0307140 A1 | | 15-03-1989 |
| | | | ES 2061665 T3 | | 16-12-1994 |
| | | | JP 1156979 A | | 20-06-1989 |
| | | | NZ 226000 A | | 25-06-1991 |
| | | | PT 88423 A ,B | | 31-07-1989 |
| | | | ZA 8806579 A | | 26-07-1989 |
| WO 0034279 | A | 15-06-2000 | FR 2786770 A1 | | 09-06-2000 |
| | | | AU 1393000 A | | 26-06-2000 |
| | | | EP 1135389 A1 | | 26-09-2001 |
| | | | WO 0034279 A1 | | 15-06-2000 |
| | | | JP 2002531565 T | | 24-09-2002 |
| | | | US 6407095 B1 | | 18-06-2002 |
| WO 0192260 | A | 06-12-2001 | FR 2809732 A1 | | 07-12-2001 |
| | | | AU 6404301 A | | 11-12-2001 |
| | | | EP 1289987 A1 | | 12-03-2003 |
| | | | WO 0192260 A1 | | 06-12-2001 |